

中性粒细胞胞外诱捕网在缺血性心脏病中的研究进展



周宇青, 高 锦, 郭 静, 陈 昊

南京中医药大学针灸推拿学院·养生康复学院(南京 210023)

【摘要】中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)是中性粒细胞活化后释放的一种网状结构,以解聚的染色质DNA为骨架,镶嵌组蛋白、中性粒细胞弹性蛋白酶(neutrophil elastase, NE)、髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)等多种颗粒蛋白。NETs最初被发现在宿主防御中发挥捕获和杀灭病原体的重要作用,近年来研究显示,过度或失调的NETs形成参与了多种无菌性炎症疾病的病理过程。在缺血性心脏病,尤其是急性心肌梗死中,NETs通过损伤血管内皮、促进血小板活化和血栓形成、加剧炎症反应等机制,在动脉粥样硬化、心肌缺血/再灌注损伤以及心肌梗死后心脏重塑中扮演关键角色。本文对NETs的形成机制、生物学功能及其在缺血性心脏病中的作用进行综述,以期对相关疾病的诊断和治疗提供新的思路。

【关键词】中性粒细胞胞外诱捕网;缺血性心脏病;心肌梗死;炎症;免疫血栓

【中图分类号】R 542.2 **【文献标识码】**A

Research progress of neutrophil extracellular traps in ischemic heart disease

ZHOU Yuqing, GAO Jin, GUO Jing, CHEN Hao

School of Acupuncture-Moxibustion and Tuina · School of Health Preservation and Rehabilitation, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

Corresponding author: CHEN Hao, Email: chenhao@njucm.edu.cn

【Abstract】Neutrophil extracellular traps (NETs) are mesh like structures released after neutrophil activation, with decondensed chromatin DNA as a scaffold, embedded with histones, neutrophil elastase (NE), myeloperoxidase (MPO) and other granular proteins. NETs were initially discovered to play an important role in host defense by capturing and killing pathogens. Recent studies have shown that excessive or dysregulated formation of NETs participates in the pathological processes of various sterile inflammatory diseases. In ischemic heart disease, especially in acute myocardial infarction, NETs play a key role in atherosclerosis, myocardial ischemia/reperfusion injury and cardiac remodeling after myocardial infarction through mechanisms such as damaging vascular endothelium, promoting platelet activation and thrombus formation and exacerbating inflammatory responses. This article reviews the formation mechanism, biological functions and role of NETs in ischemic heart disease, in order to provide new ideas for the

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202607107

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(82405589);江苏省高等学校大学生创新创业训练计划项目(202410315089Y);南京中医药大学针灸推拿学院·养生康复学院儿童脑科学临床研究中心开放课题

通信作者: 陈昊, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, Email: chenhao@njucm.edu.cn

diagnosis and treatment of related diseases.

【Keywords】Neutrophil extracellular traps; Ischemic heart disease; Myocardial infarction; Inflammation; Immunothrombosis

中性粒细胞是人体血液循环中数量最丰富的白细胞,作为先天免疫系统的第一道防线,在抵御病原体入侵中发挥核心作用。传统观点认为,中性粒细胞主要通过吞噬作用、脱颗粒释放抗菌蛋白及产生活性氧(reactive oxygen species, ROS)等方式杀灭微生物。2004年,Brinkmann等首次发现了一种全新的中性粒细胞杀菌机制,中性粒细胞活化时可释放出一种由DNA和颗粒蛋白组成的胞外网状结构,并将其命名为中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)^[1-2]。这一发现改变了人们对中性粒细胞功能的认识,也开启了先天免疫研究的新领域。

NETs最初被认为是机体对抗感染的重要机制,它能够捕获并局限病原体,防止感染扩散。然而,随着研究的深入,学者们逐渐认识到NETs是一把“双刃剑”,在适度形成时发挥保护作用,但过度产生或清除障碍时,则会成为多种无菌性炎症疾病的重要驱动因素^[3-4]。在自身免疫性疾病、肺部疾病、代谢性疾病等领域,NETs的致病作用已被证实。近年来,NETs在心血管疾病中的作用受到广泛的关注。心血管疾病,尤其是急性心肌梗死,是全球范围内致残和致死的主要原因之一^[5]。传统危险因素如高血压、高脂血症、糖尿病等已被充分研究,炎症机制在心血管疾病发生发展中的核心地位日益凸显。NETs作为连接炎症、免疫和血栓形成的关键分子,可能在心血管疾病病理过程中发挥重要作用^[6]。阐明NETs在心肌梗死等心血管疾病中的具体作用机制,不仅有助于深入理解疾病的病理生理过程,也能为开发新的治疗策略提供潜在靶点。本文围绕NETs的形成机制、生物学功能及其在心血管疾病中的作用进行系统阐述。

1 NETs的形成机制与生物学功能

1.1 NETs的结构与组成

NETs是一种独特的胞外网状结构,其直径约为15~25 nm,由光滑的纤维束交织而成,可延伸至细胞外数倍于中性粒细胞直径的距离^[1]。从组成上看,NETs以解聚的染色质DNA为骨架,

其上镶嵌着多种具有抗菌活性的蛋白质。NETs主要成分包括组蛋白(尤其是瓜氨酸化组蛋白H3和H4)、中性粒细胞弹性蛋白酶(neutrophil elastase, NE)、髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)、组织蛋白酶G、乳铁蛋白及明胶酶等颗粒来源的蛋白^[7]。此外,一些胞浆蛋白如高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1, HMGB1)也存在于NETs结构中。这种独特的结构使NETs既能物理性捕获病原体,又能通过局部高浓度的抗菌蛋白杀灭微生物。

1.2 NETs的形成过程

NETs的形成是一种独特的细胞死亡方式,被称为NETosis,以区别于凋亡和坏死^[8-9]。根据形成机制的不同,NETosis主要可分为两种类型,分别为经典的自杀式NETosis和活细胞来源的NETosis。

1.2.1 经典NETosis(自杀式)

经典NETosis是最早被发现且研究最深入的形成途径。经典NETosis经佛波醇酯(phorbol myristate acetate, PMA)等刺激后,通过蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)激活NADPH氧化酶2(NADPH oxidase 2, NOX2)复合物产生大量过氧化氢等ROS^[10]。NOX2/ROS通路是经典NETosis的核心驱动环节,抑制NOX2活性可完全阻断PMA诱导的NETs形成^[11]。此外,线粒体功能障碍和钙信号异常在NETosis中也发挥重要调控作用,缺血/再灌注等病理刺激可导致线粒体通透性转换孔开放,释放线粒体ROS和DNA,触发NETs形成;细胞内钙离子浓度升高是肽酰基精氨酸脱亚胺酶4(peptidylarginine deiminase 4, PAD4)激活的必要条件,钙信号异常可导致NETs过度生成^[12]。近年研究发现,代谢重编程(如糖酵解增强、乳酸蓄积)可通过表观遗传修饰和线粒体钙超载等途径驱动NETosis^[13]。在ROS驱动下,NE和MPO从颗粒转位入核,协同PAD4介导的组蛋白瓜氨酸化,导致染色质解聚,最终核膜及质膜破裂,释放NETs^[14]。PAD4是NETosis的关键酶,可催化组蛋白H3和H4的精氨酸残基转化为瓜氨酸,中和组蛋白正电荷,削

弱组蛋白与DNA之间的静电作用,促使染色质解聚。*PAD4*基因敲除小鼠的中性粒细胞无法形成NETs,证实了其在NETosis中的核心地位^[12]。NETosis过程通常历时24小时,最终以中性粒细胞质膜破裂、NETs释放为终点,细胞随之死亡。

1.2.2 非经典NETosis (活细胞途径)

除经典的自杀式途径外,还有一种不导致细胞死亡的NETs形成方式,被称为“活细胞NETosis”。该过程发生迅速(数分钟至1小时),中性粒细胞通过囊泡运输的方式将核DNA或线粒体DNA释放至胞外,同时保持细胞膜的完整性,细胞仍可发挥趋化和吞噬功能。这种途径通常由金黄色葡萄球菌、脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)或补体C5a等刺激触发,不依赖于NOX2产生的ROS,但可能与线粒体ROS有关^[15]。

1.2.3 NETosis分类的争议与新认识

近年研究表明,NETs形成方式具有高度情境依赖性^[2,16],传统的“经典/非经典”二分法存在争议。不同刺激(如PMA、微生物、免疫复合物、晶体等)诱导的NETs在形成速度、分子机制和组成成分上存在显著差异。例如,PMA诱导的NETosis完全依赖NOX2和PAD4,而钙离子载体诱导的NETosis则依赖PAD4但不依赖NOX2。此外,研究发现,中性粒细胞在特定条件下可同时释放线粒体DNA和核DNA,两种来源的NETs在免疫原性和促炎活性上不同^[17]。因此,NETosis并非单一的细胞死亡程序,而是一系列具有不同调控机制的异质性过程,这为精准靶向干预带来了挑战和机遇。

1.3 NETs的生物学功能

1.3.1 捕获与清除病原体

NETs最初被发现的功能是抗菌作用,其网状结构可物理性捕获细菌、真菌、病毒甚至寄生虫,限制病原体在局部扩散。NETs上镶嵌的NE、MPO、组蛋白等抗菌蛋白可直接杀伤被捕获的微生物。研究发现,NETs能捕获直径较大的病原体(如真菌菌丝),对于较小的细菌同样有效^[18]。

1.3.2 免疫调节

NETs在免疫系统中发挥复杂的调节作用。NETs可作为物理屏障防止病原体扩散,NETs的过度形成或清除障碍会导致NETs成分长期暴露于循环中,其中的DNA和抗菌蛋白可作为自身抗原,触发自身免疫反应^[19-20]。

1.3.3 促凝与血栓形成

NETs具有强大的促凝活性,被认为是“免疫血栓”的重要结构基础。NETs的DNA骨架可激活凝血因子XII,启动内源性凝血途径;组蛋白可诱导血小板聚集并促进血小板活化;NE可降解组织因子途径抑制剂(tissue factor pathway inhibitor, TFPI),从而解除对凝血的外源性抑制^[21]。此外,NETs还直接为红细胞和血小板黏附提供支架,促进血栓的形成和稳定。这一机制在感染性休克和深静脉血栓中已被证实,近年也被引入心血管血栓事件的研究中^[22]。

2 NETs在缺血性心脏病中的病理生理作用

2.1 心肌梗死中的炎症反应与NETs生成

急性心肌梗死是由于冠状动脉粥样硬化斑块破裂、糜烂基础上继发血栓形成,导致冠状动脉急性闭塞、心肌缺血坏死的一组临床综合征。心肌梗死后,缺血损伤引发强烈的无菌性炎症反应,大量中性粒细胞在趋化因子作用下迅速募集至梗死区域^[23]。在心肌梗死患者和动物模型中,均检测到NETs标志物水平的显著升高。临床研究发现,急性心肌梗死患者血浆中游离DNA、MPO-DNA复合物及瓜氨酸化组蛋白H3水平显著高于健康对照组,且这些标志物水平与梗死面积和不良预后呈正相关^[24]。动物实验也证实,在心肌缺血/再灌注损伤模型中,梗死心肌组织中有大量NETs沉积^[25-26]。这些发现提示NETs参与心肌梗死的病理过程。缺血心肌释放的损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs),如线粒体DNA、ATP和HMGB1,可作用于中性粒细胞表面的模式识别受体,如Toll样受体(Toll like receptors, TLRs),从而诱导NETs形成。此外,缺血/再灌注过程中产生的氧化应激、活化的血小板释放的多种介质(如HMGB1、血小板因子4),以及补体系统的激活,均可促进NETs生成^[27]。值得关注的是,近年研究揭示了心肌梗死环境下NETs形成的分子调控新机制。Zhang等的研究发现,当心肌缺血/再灌注损伤时,血清乳酸浓度显著升高,乳酸通过诱导*MICU3*基因启动子区的H3K18乳酸化修饰,上调*MICU3*表达,进而导致线粒体钙超载和线粒体稳态失衡,最终驱动NETs形成^[28]。这一发现阐明了代谢改

变与 NETs 之间的直接联系。另有研究表明，乙醛脱氢酶 2 (aldehyde dehydrogenase 2, *ALDH2*) 基因缺失患者在接受再灌注治疗后更易发生心肌损伤，机制在于 *ALDH2* 缺失通过内质网应激/白

三烯 C4 信号通路促进 NETs 形成，加重缺血/再灌注损伤^[29]。上述研究从遗传和代谢角度揭示了 NETs 在心肌梗死中的调控机制 (图 1)，为个性化治疗提供了参考依据。

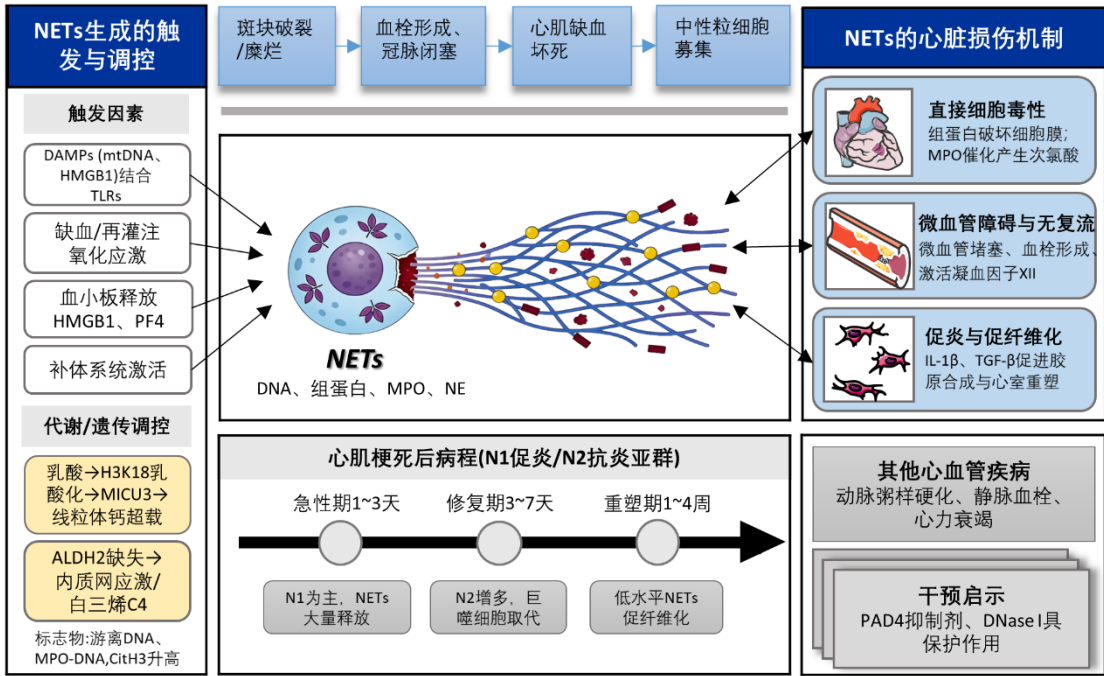


图 1 中性粒细胞胞外诱捕网在缺血性心脏病中的病理生理作用

Figure 1. Pathophysiological role of neutrophil extracellular traps in ischemic heart disease

注: NETs, neutrophil extracellular traps, 中性粒细胞胞外诱捕网; DAMPs, damage-associated molecular patterns, 损伤相关分子模式; mtDNA, mitochondrial DNA, 线粒体 DNA; HMGB1, high mobility group box 1, 高迁移率族蛋白 B1; TLRs, Toll like receptors, Toll 样受体; PF4, platelet factor 4, 血小板因子 4; MICU3, mitochondrial calcium uptake family member 3, 线粒体钙摄取家族成员 3; ALDH2, aldehyde dehydrogenase 2, 乙醛脱氢酶 2; MPO, myeloperoxidase, 髓过氧化物酶; CitH3, citrullinated histone H3, 瓜氨酸化组蛋白 H3; NE, neutrophil elastase, 中性粒细胞弹性蛋白酶; IL-1β, interleukin-1β, 白细胞介素 1β; TGF-β, transforming growth factor-β, 转化生长因子-β; PAD4, peptidylarginine deiminase 4, 肽酰基精氨酸脱亚胺酶 4; DNase 1, deoxyribonuclease I, 脱氧核糖核酸酶 I。

2.2 NETs 对心肌梗死后心脏的损伤作用

NETs 在心肌梗死后的作用以损伤效应为主, 主要通过直接细胞毒性、微血管功能障碍与无复流、促炎与促纤维化作用机制加重心脏损伤, 见图 1。

2.2.1 直接细胞毒性

NETs 的多种组分对心肌细胞和心脏微血管内皮细胞具有直接毒性作用。组蛋白是 NETs 中含量丰富的蛋白, 外源性给予组蛋白可导致心肌细胞死亡和心功能下降。研究表明, 组蛋白可通过与细胞膜磷脂结合, 破坏膜完整性, 导致钙内流和线粒体损伤^[30]。MPO 可催化产生次氯酸, 造成局部组织氧化损伤^[31]。在缺血/再灌注模型中, NETs 沉积区域常伴有心肌细胞坏死和凋亡的增加。组蛋白可结合并激活 TLR2/TLR4, 促进心肌细胞凋亡信号传导;

MPO 产生的次氯酸则直接氧化细胞膜脂质和关键酶。

2.2.2 微血管功能障碍与无复流

急性心肌梗死接受急诊经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 开通梗死相关动脉后, 部分患者尽管心外膜大血管已再通, 但心肌水平仍无有效灌注, 这一现象称为“无复流”。无复流的发生与微血管堵塞、痉挛和功能障碍有关^[32]。NETs 在微血管血栓形成中发挥关键作用, 活化的中性粒细胞在微血管内形成 NETs, 从而直接堵塞微血管; NETs 可激活血小板并启动凝血级联, 形成富含血小板的血栓; 同时, NETs 相关蛋白酶可损伤内皮糖萼, 破坏内皮屏障功能^[33-35]。研究显示, 在死于心肌梗死的患者心肌微血管中检测到 NETs 的存在^[36], 为这一机制提供了直接证据。

此外, NETs 的 DNA 支架可通过激活凝血因子 XII, 进一步放大内源性凝血通路, 加剧微循环堵塞。

2.2.3 促炎与促纤维化

NETs 释放后可进一步招募和激活其他免疫细胞, 放大炎症反应^[37]。NETs 中的 DNA 可激活浆细胞样树突状细胞, 产生 I 型干扰素^[38]; HMGB1 可激活巨噬细胞, 释放促炎细胞因子^[39]。这种炎症放大效应可能加剧心肌损伤, NETs 中的 HMGB1 可激活巨噬细胞 TLR4, 促进白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 和转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 释放, 进而增强心脏成纤维细胞胶原合成, 加速不良室重塑。此外, NETs 还可能促进心肌纤维化。研究发现, NETs 可激活心脏成纤维细胞, 促进其向肌成纤维细胞分化, 增加胶原合成, 从而参与梗死后心脏重塑过程^[40]。

2.2.4 中性粒细胞亚群与 NETs 在心肌梗死不同阶段的作用

心肌梗死后, 浸润至梗死区的中性粒细胞并非均一群体, 而是具有明显的表型和功能异质性。根据表面标志物和基因表达谱, 中性粒细胞可大致分为促炎的 N1 型和抗炎的 N2 型, 以及衰老中性粒细胞和低密度粒细胞等亚群。不同亚群中性粒细胞在 NETosis 能力上存在差异, N1 型中性粒细胞更易形成 NETs, 参与急性期组织损伤; 而 N2 型中性粒细胞 NETs 生成能力较弱, 可能参与炎症消退和组织修复^[41]。在心肌梗死的急性期 (1~3 天), 大量 N1 型中性粒细胞浸润并释放 NETs, 加重炎症和微循环障碍; 进入修复期 (3~7 天) 后, 中性粒细胞逐渐被单核/巨噬细胞取代, 残余 NETs 的持续存在可能阻碍炎症消退; 在重塑期 (1~4 周), NETs 持续低水平存在可能促进纤维化和心室重构。因此, NETs 在心肌梗死进程中呈现时间依赖的双重作用, 急性期以促炎和促损伤为主, 而修复期适度存在的 NETs 可能通过招募巨噬细胞、促进坏死碎片清除参与修复过程^[42-43]。然而, 目前 NETs 修复作用的直接证据尚不充分, 且其修复效应可能被过度形成的损伤效应所掩盖。如何精准调控 NETs 的形成时机和程度, 在保留其修复潜能的同时抑制其致病作用, 是未来重要的研究方向。

2.3 NETs 在心肌梗死后修复中的潜在作用

尽管多数研究聚焦于 NETs 的损伤效应, 但也有学者提出 NETs 可能在组织修复中发挥一定作用^[44]。中性粒细胞是梗死后炎症反应中最早募集的细胞, 其主要功能是清除坏死细胞和基质碎片, 为后续修复创造条件。理论上, NETs 作为中性粒细胞的功能产物, 可能通过捕获和局限坏死细胞碎片, 协助巨噬细胞对其进行清除^[1]。然而, 目前支持 NETs 具有修复作用的直接证据尚不充分。相反, 抑制 NETs 形成 (如使用 PAD4 抑制剂) 或促进 NETs 清除, 如使用脱氧核糖核酸酶 I (deoxyribonuclease I, DNase I), 在多种心肌损伤模型中均表现出保护作用^[45]。目前主流观点认为 NETs 在心肌梗死中以损伤作用为主, 其修复潜能尚待进一步研究加以验证。

2.4 NETs 与其他心血管疾病的关联

除心肌梗死外, NETs 还广泛参与其他心血管疾病的发生发展过程。在动脉粥样硬化中, NETs 可损伤血管内皮, 促进内皮功能障碍; 与巨噬细胞相互作用形成泡沫细胞; 通过诱导斑块内新生血管和促进斑块内出血, 降低斑块稳定性^[46]。这些病理改变不仅驱动了动脉粥样硬化的进展, 更直接导致斑块侵蚀与破裂, 进而诱发血小板黏附、聚集和血栓形成, 成为急性心肌梗死等缺血性心脏病的重要始动环节^[47]。在血栓性疾病中, NETs 构成静脉血栓和动脉血栓的支架, 参与深静脉血栓形成和肺栓塞的病理过程^[22]。在心力衰竭中, NETs 持续存在可能通过加重炎症和纤维化, 促进心室重塑和心功能恶化^[48-49]。

2.5 中医药调控 NETs 的研究

近年来, 中医药调控 NETs 在心血管疾病中的作用逐渐受到关注。研究发现, 丹参酮 IIA 可通过抑制 ROS 生成和 PAD4 活性, 减少心肌缺血/再灌注诱导的 NETs 形成, 从而减轻心肌损伤^[13]; 黄芪甲苷 IV 可下调 NOX2 表达, 抑制 NETosis 并改善心肌梗死后心功能^[50]; 黄连素则通过激活单磷酸腺苷激活的蛋白激酶 (AMPK) 通路抑制 NETs 介导的血管内皮炎症^[51]。此外, 复方丹参滴丸、同心螺胶囊等中药复方也被证实可通过抗炎和抗氧化途径间接减少 NETs 生成^[52]。这些研究为中医药多靶点调控 NETs 提供了依据, 也为阐释传统疗法的现代作用机制开辟了新途径^[53]。

然而,目前相关研究多为基础实验,临床研究证据尚不充分,中药调控 NETs 的具体分子机制、有效成分及量效关系有待进一步探究。

3 NETs 作为治疗靶点的前景与展望

3.1 NETs 相关生物标志物的临床价值

随着对 NETs 在心血管疾病中作用认识的深入,NETs 相关分子作为生物标志物的潜力引起了广泛关注。目前研究较多的标志物包括循环游离 DNA (cell-free DNA, cf-DNA)、MPO-DNA 复合物、瓜氨酸化组蛋白 H3 及 NE 等。这些标志物表达水平在急性心肌梗死、心力衰竭、动脉粥样硬化患者中显著升高,并与疾病严重程度和预后相关^[54]。与传统心肌损伤标志物(如肌钙蛋白)相比,NETs 相关生物标志物可能提供炎症和血栓形成的额外信息,有助于实现患者的风险分层和个体化治疗。然而,目前尚缺乏标准化的检测方法和统一的阈值,限制了其临床转化应用。不同 NETs 标志物在检测方法、特异性和临床价值方面存在显著差异。cf-DNA 检测简便但特异性较低,感染、创伤等非心血管因素也可导致其升高;MPO-DNA 复合物可反映 NETs 来源的 MPO 与 DNA 结合状态,特异性优于 cf-DNA,但检测流程相对复杂;瓜氨酸化组蛋白 H3 是 NETosis 过程中 PAD4 催化的特异性产物,理论特异性最高,但实际检测抗体批次间差异较大,标准化程度有待提高^[55-56]。因此,联合检测多种 NETs 标志物可能比单一指标提供更可靠的诊断和预后信息。

3.2 靶向 NETs 的治疗策略

基于 NETs 在心血管疾病中的致病作用,抑制 NETs 形成或促进其清除成为心血管疾病潜在的治疗策略。

3.2.1 抑制 NETs 形成

抑制 NETs 形成的策略主要针对关键分子靶点。PAD4 抑制剂(如 GSK484、Cl-amidine)在动物模型中可有效减少 NETs 形成,减轻心肌缺血/再灌注损伤和动脉粥样硬化病变^[57-61]。NOX2 抑制剂可阻断经典 NETosis 途径的 ROS 产生,但对宿主防御功能有一定影响^[62]。此外,靶向上游信号通路如 TLRs、PKC 的抑制剂也显示出一定潜力。有研究显示,对于 ALDH2 基因缺失患者,抑制白三烯 C4 通路可减少 NETs 形成,这为基于遗传背景的精准干预提供了范例^[63]。目前, PAD4

抑制剂和 NOX2 抑制剂的研究局限于动物实验和体外研究,尚未进入临床试验阶段,其长期安全性、有效性和对宿主防御功能的影响有待进一步评估。

3.2.2 促进 NETs 清除

促进已形成 NETs 的清除是另一重要治疗策略。重组 DNase I 可降解 NETs 的 DNA 骨架,从而有效清除 NETs 结构。动物实验表明, DNase I 治疗可减少心肌梗死面积,改善心功能^[64]。然而, DNase I 在体内半衰期短、递送效率低等问题尚待解决。此外,针对 NETs 特定成分(如组蛋白)的中和抗体也在临床前研究中显示出潜在治疗作用^[65]。同样, DNase I 的治疗价值目前仅在动物模型中得到初步验证,其临床转化面临半衰期短、组织靶向性差和潜在免疫原性等障碍。针对 NETs 成分的中和抗体策略也仍处于临床前研究阶段,尚缺少人体研究数据。

3.2.3 现有药物的 NETs 调控作用

一些临床常用药物可能通过调控 NETs 发挥心血管保护作用。抗血小板药物(如阿司匹林、氯吡格雷)可抑制血小板介导的 NETs 诱导^[66];除降脂作用外,他汀类药物可通过抗炎效应减少 NETs 形成^[66-67];秋水仙碱等抗炎药物在冠心病治疗中的获益也可能与 NETs 抑制有关^[68]。这些发现为理解现有药物的作用机制提供了新视角,也为联合治疗策略提供了参考依据。

3.3 挑战与展望

尽管 NETs 在心血管疾病中的研究取得了显著进展,但仍面临诸多挑战。首先, NETs 形成具有高度异质性,不同刺激诱导的 NETs 在组成和功能上可能存在差异,这为研究带来了复杂性^[17]。其次,目前研究多基于动物模型,人体研究的直接证据相对有限, NETs 在心血管疾病患者中的动态变化和因果关联尚需大样本临床研究验证^[2]。此外,靶向 NETs 治疗的安全性问题值得关注,长期抑制 NETs 可能增加感染风险,如何在保留宿主防御功能的同时抑制 NETs 的致病作用是未来研究的重点。最后,检测方法的标准化和临床转化尚需进一步探索^[66]。

综上, NETs 在心血管疾病中的应用前景广阔。在诊断方面,基于 NETs 相关标志物的联合检测谱有望提高急性心肌梗死的早期诊断效能,并为患者风险分层提供更精准的依据。在治疗方

面, 靶向 NETs 形成的特异性抑制剂和促进 NETs 清除的策略有望进入临床试验, 为心血管疾病提供新的治疗手段。值得关注的是, 中医药在调控 NETs 方面展现出潜在价值, 部分中药复方或单体成分(如丹参酮 IIA、黄芪甲苷 IV、黄连素等)已被实验研究证实可抑制 NETs 形成或促进其清除, 从而发挥心血管保护作用, 这为阐释传统疗法的现代作用机制并推动其临床转化提供了新的方向。

参考文献

- Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria[J]. *Science*, 2004, 303(5663): 1532–1535. DOI: [10.1126/science.1092385](#).
- Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(2): 134–147. DOI: [10.1038/nri.2017.105](#).
- 李世佳, 戴岳, 魏志凤. 中性粒细胞胞外诱捕网在免疫相关性疾病中的作用及相关药物的研究进展[J]. *药学进展*, 2024, 48(3): 221–228. [Li SJ, Dai Y, Wei ZF. The role of neutrophil extracellular traps in immune-related diseases and the research progress of related drugs[J]. *Progress in Pharmaceutical Sciences*, 2024, 48(3): 221–228.] DOI: [10.20053/j.issn1001-5094.2024.03.007](#).
- Kaplan MJ, Radic M. Neutrophil extracellular traps: double-edged swords of innate immunity[J]. *J Immunol*, 2012, 189(6): 2689–2695. DOI: [10.4049/jimmunol.1201719](#).
- Murray CJL. The Global Burden of Disease Study at 30 years[J]. *Nat Med*, 2022, 28(10): 2019–2026. DOI: [10.1038/s41591-022-01990-1](#).
- Klopf J, Brostjan C, Eilenberg W, et al. Neutrophil extracellular traps and their implications in cardiovascular and inflammatory disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 559. DOI: [10.3390/ijms22020559](#).
- 杜建, 邓弘扬, 邵子玮, 等. 中性粒细胞胞外诱捕网与炎症疾病的研究进展[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2020, 27(4): 510–514. [Du J, Deng HY, Shao ZW, et al. Advances in the study of neutrophil extracellular traps and inflammatory diseases [J]. *Chinese Journal of Bases and Clinics in General Surgery*, 2020, 27(4): 510–514.] DOI: [10.7507/1007-9424.201907056](#).
- Steinberg BE, Grinstein S. Unconventional roles of the NADPH oxidase: signaling, ion homeostasis, and cell death[J]. *Sci STKE*, 2007, 2007(379): pe11. DOI: [10.1126/stke.3792007pe11](#).
- Fuchs TA, Abed U, Goosmann C, et al. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps[J]. *J Cell Biol*, 2007, 176(2): 231–241. DOI: [10.1083/jcb.200606027](#).
- 徐俊杰, 茅晓楠, 程锐, 等. 中性粒细胞胞外诱捕网与非感染性肺部疾病的研究进展[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2020, 19(5): 515–519. [Xu JJ, Mao XN, Cheng R, et al. Research progress of neutrophil extracellular traps and non-infectious lung diseases[J]. *Chinese Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2020, 19(5): 515–519.] DOI: [10.7507/1671-6205.201807048](#).
- Nguyen GT, Green ER, Meccas J. Neutrophils to the ROScues: mechanisms of NADPH oxidase activation and bacterial resistance[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2017, 7: 373. DOI: [10.3389/fcimb.2017.00373](#).
- Rohrbach AS, Slade DJ, Thompson PR, et al. Activation of PAD4 in NET formation[J]. *Front Immunol*, 2012, 3: 360. DOI: [10.3389/fimmu.2012.00360](#).
- 高星星, 张豆, 顾颖, 等. 丹参泽泻汤调控糖酵解抑制 NETs 改善代谢相关脂肪性肝病肝纤维化的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2026, 32(16): 60–68. [Gao XX, Zhang D, Gu Y, et al. Danshen Zexie Decoction ameliorates metabolic-associated fatty liver disease with liver fibrosis by regulating glycolysis and inhibiting NETs[J]. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 2026, 32(16): 60–68.] DOI: [10.13422/j.cnki.syfjx.20260337](#).
- Papayannopoulos V, Metzler KD, Hakkim A, et al. Neutrophil elastase and myeloperoxidase regulate the formation of neutrophil extracellular traps[J]. *J Cell Biol*, 2010, 191(3): 677–691. DOI: [10.1083/jcb.201006052](#).
- Yousefi S, Mihalache C, Kozłowski E, et al. Viable neutrophils release mitochondrial DNA to form neutrophil extracellular traps[J]. *Cell Death Differ*, 2009, 16(11): 1438–1444. DOI: [10.1038/cdd.2009.96](#).
- Gao F, Peng H, Gou R, et al. Exploring neutrophil extracellular traps: mechanisms of immune regulation and future therapeutic potential[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2025, 14(1): 80. DOI: [10.1186/s40164-025-00670-3](#).
- Kenny EF, Herzig A, Krüger R, et al. Diverse stimuli engage different neutrophil extracellular trap pathways[J]. *Elife*, 2017, 6: e24437. DOI: [10.7554/eLife.24437](#).
- Branzk N, Lubojemska A, Hardison SE, et al. Neutrophils sense microbe size and selectively release neutrophil extracellular traps in response to large pathogens[J]. *Nat Immunol*, 2014, 15(11): 1017–1025. DOI: [10.1038/ni.2987](#).
- 纪敏, 杨雪妮, 胡宜航, 等. 中性粒细胞胞外诱捕网在炎症中的作用及治疗靶点[J]. *慢性病学杂志*, 2026, 27(1): 39–44, 56. [Ji M, Yang XN, Hu YH, et al. Role of neutrophil extracellular traps in inflammation and therapeutic targets[J]. *Chronic Pathematology Journal*, 2026, 27(1): 39–44, 56.] DOI: [10.16440/J.CNKI.1674-8166.2026.01.09](#).
- Lood C, Blanco LP, Purmalek MM, et al. Neutrophil extracellular traps enriched in oxidized mitochondrial DNA are interferogenic and contribute to lupus-like disease[J]. *Nat Med*, 2016, 22(2): 146–153. DOI: [10.1038/nm.4027](#).
- Fuchs TA, Brill A, Duerschmied D, et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(36): 15880–15885. DOI: [10.1073/pnas.1005743107](#).
- 王泽成, 王涛. 中性粒细胞胞外诱捕网与血小板在临床相关疾病中的研究进展[J]. *中国现代医药杂志*, 2025, 27(5): 48–53. [Wang ZC, Wang T. Research progress of neutrophil extracellular traps and platelets in clinically related diseases[J]. *Modern Medicine Journal of China*, 2025, 27(5): 48–53.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-9463.2025.05.009](#).

- 23 Ma Y. Role of neutrophils in cardiac injury and repair following myocardial infarction[J]. *Cells*, 2021, 10(7): 1676. DOI: [10.3390/cells10071676](https://doi.org/10.3390/cells10071676).
- 24 Mangold A, Alias S, Scherz T, et al. Coronary neutrophil extracellular trap burden and deoxyribonuclease activity in ST-elevation acute coronary syndrome are predictors of ST-segment resolution and infarct size[J]. *Circ Res*, 2015, 116(7): 1182–1192. DOI: [10.1161/circresaha.116.304944](https://doi.org/10.1161/circresaha.116.304944).
- 25 Huertas-Nieto S, Moraga-Yébenes A, Zamora-Pérez L, et al. Characterization of neutrophil extracellular traps in acute myocardial infarction: a translational study[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2025, 18(5): 1325–1335. DOI: [10.1007/s12265-025-10676-1](https://doi.org/10.1007/s12265-025-10676-1).
- 26 Stakos DA, Kambas K, Konstantinidis T, et al. Expression of functional tissue factor by neutrophil extracellular traps in culprit artery of acute myocardial infarction[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(22): 1405–1414. DOI: [10.1093/eurheartj/ehv007](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv007).
- 27 Döring Y, Libby P, Soehnlein O. Neutrophil extracellular traps participate in cardiovascular diseases: recent experimental and clinical insights[J]. *Circ Res*, 2020, 126(9): 1228–1241. DOI: [10.1161/circresaha.120.315931](https://doi.org/10.1161/circresaha.120.315931).
- 28 Zhang H, Liu L, Shen C, et al. Lactate-induced mitochondrial calcium uptake 3 aggravates myocardial ischemia – reperfusion injury by promoting neutrophil extracellular trap formation[J]. *Research (Wash D C)*, 2025, 8: 0705. DOI: [10.34133/research.0705](https://doi.org/10.34133/research.0705).
- 29 Yang K, Gao R, Chen H, et al. Myocardial reperfusion injury exacerbation due to ALDH2 deficiency is mediated by neutrophil extracellular traps and prevented by leukotriene C4 inhibition[J]. *Eur Heart J*, 2024, 45(18): 1662–1680. DOI: [10.1093/eurheartj/ehae205](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae205).
- 30 Xu J, Zhang X, Pelayo R, et al. Extracellular histones are major mediators of death in sepsis[J]. *Nat Med*, 2009, 15(11): 1318–1321. DOI: [10.1038/nm.2053](https://doi.org/10.1038/nm.2053).
- 31 Shirakawa K, Sano M. Neutrophils and neutrophil extracellular traps in cardiovascular disease: an overview and potential therapeutic approaches[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(8): 1850. DOI: [10.3390/biomedicines10081850](https://doi.org/10.3390/biomedicines10081850).
- 32 时义宝, 吴佳伟, 张晓红, 等. 急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入治疗后无复流现象的影响因素分析[J]. *临床心血管病杂志*, 2025, 41(11): 866–872. [Shi YB, Wu JW, Zhang XH, et al. Influencing factors for no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention[J]. *Journal of Clinical Cardiology*, 2025, 41(11): 866–872.] DOI: [10.13201/j.issn.1001-1439.2025.11.007](https://doi.org/10.13201/j.issn.1001-1439.2025.11.007).
- 33 Ge L, Zhou X, Ji W J, et al. Neutrophil extracellular traps in ischemia-reperfusion injury-induced myocardial no-reflow: therapeutic potential of DNase-based reperfusion strategy[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 308(5): H500–H509. DOI: [10.1152/ajpheart.00381.2014](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00381.2014).
- 34 Berry C, Duncker DJ. Coronary microvascular disease: the next frontier for cardiovascular research[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(4): 737–740. DOI: [10.1093/cvr/cvaa035](https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa035).
- 35 Yabluchanskiy A, Ma Y, Lindsey ML. Syndecan-4: a novel regulator of collagen synthesis and deposition in the pressure-overloaded myocardium[J]. *Cardiovasc Res*, 2015, 106(2): 178–179. DOI: [10.1093/cvr/cvv114](https://doi.org/10.1093/cvr/cvv114).
- 36 Prueksaritanond S, Abdel-Latif A. ST-segment elevation myocardial infarction patients in the coronary care unit: is it time to break old habits? [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2019, 12(8): 718–720. DOI: [10.1016/j.jcin.2019.02.028](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.02.028).
- 37 刘焱, 杨雪玉, 陈刚领. 中性粒细胞胞外诱捕网在心肌缺血再灌注损伤中的作用研究进展[J]. *药学与临床研究*, 2025, 33(4): 345–350. [Liu Y, Yang XY, Chen GL. Research progress on the effects and mechanisms of neutrophil extracellular traps in myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Pharmaceutical and Clinical Research*, 2025, 33(4): 345–350.] DOI: [10.13664/j.cnki.pcr.2025.04.002](https://doi.org/10.13664/j.cnki.pcr.2025.04.002).
- 38 Lande R, Gregorio J, Facchinetti V, et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide[J]. *Nature*, 2007, 449(7162): 564–569. DOI: [10.1038/nature06116](https://doi.org/10.1038/nature06116).
- 39 Wang H, Bloom O, Zhang M, et al. HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice[J]. *Science*, 1999, 285(5425): 248–251. DOI: [10.1126/science.285.5425.248](https://doi.org/10.1126/science.285.5425.248).
- 40 Rivaud MR, Delmar M, Remme CA. Heritable arrhythmia syndromes associated with abnormal cardiac sodium channel function: ionic and non-ionic mechanisms[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(9): 1557–1570. DOI: [10.1093/cvr/cvaa082](https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa082).
- 41 Ma Y, Yabluchanskiy A, Iyer RP, et al. Temporal neutrophil polarization following myocardial infarction[J]. *Cardiovasc Res*, 2016, 110(1): 51–61. DOI: [10.1093/cvr/cvw024](https://doi.org/10.1093/cvr/cvw024).
- 42 项耀祖. 重构造血平衡防治心肌梗死的中西医干预策略[J]. *同济大学学报(医学版)*, 2023, 44(4): 467–471. [Xiang YZ. Rebalancing hematopoiesis against myocardial infarction with integrating Chinese and Western medical strategies[J]. *Journal of Tongji University(Medical Science)*, 2023, 44(4): 467–471.] DOI: [10.12289/j.issn.1008-0392.23217](https://doi.org/10.12289/j.issn.1008-0392.23217).
- 43 冯玉婷, 孙璇, 徐标. 中性粒细胞在心肌缺血再灌注损伤中作用的研究进展[J]. *临床心血管病杂志*, 2024, 40(7): 521–525. [Feng YT, Sun X, Xu B. Advancements in research regarding the involvement of neutrophils in myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Journal of Clinical Cardiology*, 2024, 40(7): 521–525.] DOI: [10.13201/j.issn.1001-1439.2024.07.003](https://doi.org/10.13201/j.issn.1001-1439.2024.07.003).
- 44 李伟军, 李乐诗, 廉坤, 等. 从中性粒细胞胞外诱捕网介导的“炎症-组织修复轴”探讨中医药干预慢性心衰的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2026, 32(12): 162–170. [Li WJ, Li LS, Lian K, et al. Action mechanism of traditional Chinese medicine in intervening chronic heart failure based on neutrophil extracellular trap-mediated "inflammation and tissue repair axis"[J]. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 2026, 32(12): 162–170.] DOI: [10.13422/j.cnki.syfjx.20260312](https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20260312).
- 45 Wu J, Zhang S, Du R, et al. PAF triggered pyroptotic NETosis aggravates myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2026, 13(25): e19140. DOI: [10.1002/adv.202519140](https://doi.org/10.1002/adv.202519140).
- 46 吕强. 中性粒细胞胞外诱捕网在动脉粥样硬化中的作用进展[J]. *临床与病理杂志*, 2017, 37(2): 403–407. [Lyu Q. Research progress of neutrophil extracellular traps in atherosclerosis[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2017, 37(2): 403–407.] DOI: [10.3978/j.issn.2095-6959.2017.02.030](https://doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.02.030).

- 47 Franck G, Mawson TL, Folco EJ, et al. Roles of PAD4 and NETosis in experimental atherosclerosis and arterial injury: implications for superficial erosion[J]. *Circ Res*, 2018, 123(1): 33–42. DOI: [10.1161/CIRCRESAHA.117.312494](#).
- 48 Ling S, Xu JW. NETosis as a pathogenic factor for heart failure[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6687096. DOI: [10.1155/2021/6687096](#).
- 49 Ichimura S, Misaka T, Ogawara R, et al. Neutrophil extracellular traps in myocardial tissue drive cardiac dysfunction and adverse outcomes in patients with heart failure with dilated cardiomyopathy[J]. *Circ Heart Fail*, 2024, 17(6): e011057. DOI: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.123.011057](#).
- 50 戚明珠. 基于 NETs 研究黄芪甲苷配伍川芎嗪治疗缺血性脑卒中的机制[D]. 北京: 中国中医科学院, 2025. [Qi MZ. Exploring the mechanism of astragaloside IV combined with tetramethylpyrazine on ischemic stroke based on NETs[D]. Beijing: China Academy of Chinese Medical Sciences.] DOI: [10.27658/d.cnki.gzzzy.2025.000004](#).
- 51 崔震庭. 黄连素通过调控中性粒细胞胞外诱捕网的形成增强肺癌放疗敏感性[D]. 蚌埠: 蚌埠医科大学, 2023. [Cui ZT. Berberine enhances radiotherapy sensitivity in lung cancer by inhibiting the formation of neutrophil extracellular traps[D]. Bengbu: Bengbu Medical University, 2023.] DOI: [10.26925/d.cnki.gbbyc.2023.000432](#).
- 52 Zhang Z, Wang T, He Y, et al. Tongxinluo capsule inhibits no-reflow post-recanalization in experimental stroke by reducing circulating neutrophils[J]. *J Ethnopharmacol*, 2026, 356: 120826. DOI: [10.1016/j.jep.2025.120826](#).
- 53 Ma Y, Zhang J, Qi Y, et al. Neutrophil extracellular traps in cardiovascular diseases: pathological roles and therapeutic implications[J]. *Biomolecules*, 2025, 15(9): 1263. DOI: [10.3390/biom15091263](#).
- 54 Szymańska Z, Staniewski A, Karpiński M, et al. The role of neutrophil extracellular networks in cardiovascular pathology[J]. *Cells*, 2025, 14(19): 1562. DOI: [10.3390/cells14191562](#).
- 55 Thälén C, Hisada Y, Lundström S, et al. Neutrophil extracellular traps: villains and targets in arterial, venous, and cancer-associated thrombosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(9): 1724–1738. DOI: [10.1161/atvbaha.119.312463](#).
- 56 Masuda S, Nakazawa D, Shida H, et al. NETosis markers: quest for specific, objective, and quantitative markers[J]. *Clin Chim Acta*, 2016, 459: 89–93. DOI: [10.1016/j.cca.2016.05.029](#).
- 57 Li P, Li M, Lindberg MR, et al. PAD4 is essential for antibacterial innate immunity mediated by neutrophil extracellular traps[J]. *J Exp Med*, 2010, 207(9): 1853–1862. DOI: [10.1084/jem.20100239](#).
- 58 Lewis HD, Liddle J, Coote JE, et al. Inhibition of PAD4 activity is sufficient to disrupt mouse and human NET formation[J]. *Nat Chem Biol*, 2015, 11(3): 189–191. DOI: [10.1038/nchembio.1735](#).
- 59 Mangold A, Alias S, Scherz T, et al. Coronary neutrophil extracellular trap burden and deoxyribonuclease activity in ST-elevation acute coronary syndrome are predictors of ST-segment resolution and infarct size[J]. *Circ Res*, 2015, 116(7): 1182–1192. DOI: [10.1161/CIRCRESAHA.116.304944](#).
- 60 尹训磊, 王皓, 李志超, 等. 中性粒细胞胞外陷阱在急性缺血性脑卒中再灌注损伤中的研究进展[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2026, 43(6): 567–572. [Yin XL, Wang H, Li ZC, et al. Research advances in neutrophil extracellular traps in reperfusion injury after acute ischemic stroke[J]. *Journal of Apoplexy and Nervous Diseases*, 2026, 43(6): 567–572.] DOI: [10.19845/j.cnki.zfysjhbzz.2026.0098](#).
- 61 Shi Z, Gong S, Li Y, et al. Neutrophil extracellular traps in atherosclerosis: research progress[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(5): 2336. DOI: [10.3390/ijms26052336](#).
- 62 Shahzad A, Ni Y, Yang Y, et al. Neutrophil extracellular traps (NETs) in health and disease[J]. *Mol Biomed*, 2025, 6(1): 130. DOI: [10.1186/s43556-025-00337-9](#).
- 63 Yang K, Gao R, Chen H, et al. Myocardial reperfusion injury exacerbation due to ALDH2 deficiency is mediated by neutrophil extracellular traps and prevented by leukotriene C4 inhibition[J]. *Eur Heart J*, 2024, 45(18): 1662–1680. DOI: [10.1093/eurheartj/ehae205](#).
- 64 Zhang T, Liu P, Shen W, et al. DNase I-mediated chemotactic nanoparticles for NETs targeting and microenvironment remodeling treatment of acute ischemic stroke[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12(34): e03689. DOI: [10.1002/advs.202503689](#).
- 65 Hasler P, Giaglis S, Hahn S. Neutrophil extracellular traps in health and disease[J]. *Swiss Med Wkly*, 2016, 146: w14352. DOI: [10.4414/smw.2016.14352](#).
- 66 Liang LM, Chen X, Deng Y. Neutrophil extracellular traps in cardiovascular disease: a bibliometric analysis (2005–2024)[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2026, 399(2): 1609–1624. DOI: [10.1007/s00210-025-04507-y](#).
- 67 Robinson JC, Smith B, Maheshwari N, et al. Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46(10): 1855–1862. DOI: [10.1016/j.jacc.2005.05.085](#).
- 68 Li H, Yang H, Qin Z, et al. Colchicine ameliorates myocardial injury induced by coronary microembolization through suppressing pyroptosis via the AMPK/SIRT1/NLRP3 signaling pathway[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2024, 24(1): 23. DOI: [10.1186/s12872-023-03697-8](#).

收稿日期: 2026 年 07 月 24 日 修回日期: 2026 年 09 月 08 日
本文编辑: 张 苗 黄 笛

引用本文: 周宇青, 高锦, 郭静, 等. 中性粒细胞胞外诱捕网在缺血性心脏病中的研究进展[J]. 数理医药学杂志, 2026, 39(9): 670–678. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202607107](#).
Zhou YQ, Gao J, Guo J, et al. Research progress of neutrophil extracellular traps in ischemic heart disease[J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2026, 39(9): 670–678. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202607107](#).